

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Mats Ingmar Fortmann, Alexander Humberg, Christoph Härtel, Benedikt Daniel Spielberger, Robin Kobbe, Julia Pagel

Infektiologie

Fieber

Ingmar Fortmann

Steckbrief

Fieber wird als eine (rektal gemessene) Erhöhung der Körpertemperatur auf >38°C (≥38,5°C) definiert und ist i.d.R. Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion. Fieber ist ein unspezifisches Symptom, das eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen zulässt, meist infektiöser, autoimmuner oder maligner Genese. Unter diesen gilt es unter den häufigen harmlosen und selbstlimitierenden fieberhaften Virusinfekten schwere Krankheitsbilder zu erkennen, z.B. schwere Infektionen und maligne Erkrankungen. Bei besonderen Patientengruppen, z.B. Säuglingen <3 Monaten und immunsupprimierten Patienten (Fieber in Neutropenie) ist jedes Fieber ein ernstzunehmendes Symptom einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, das umgehend einer Diagnostik und i.d.R. einer empirischen Therapie zugeführt werden muss.

Synonyme

- keine

Keywords

- Fieber
- Fieber ohne Fokus
- Fieber unklarer Genese
- fever of unknown origin
- Fieber in Neutropenie
- Fieber bei Säuglingen <3 Monaten
- undulierendes Fieber
- periodisches Fieber
- biphasisches Fieber
- rekurrierendes Fieber
- kontinuierliches Fieber

Definition

Als Fieber wird eine (rektal gemessene) Erhöhung der Körpertemperatur auf >38°C (je nach Literatur auch >38,5°C) bezeichnet, wohingegen eine Körpertemperatur zwischen 37,5°C und 38,0°C als subfebrile Temperatur bezeichnet wird [3], [5].

Als Fieber unklarer Genese (FUO, „fever of unknown origin“) wird durch eine rektal gemessene Temperatur von ≥38,5°C mit einer Dauer von ≥8d definiert, für das sich anamnestisch sowie nach

klinischer, allgemeiner laborchemischer und bildgebender Untersuchung keine Ursache feststellen lässt [3], [5].

Rezidivierendes FUO beschreibt wiederkehrende Fieberschübe über mindestens 6 Monate, die im Einzelnen auch <8d dauern können [3].

Als Fieber in Neutropenie (FiN) wird das gleichzeitige Vorliegen von Fieber (>38°C) und einer Neutropenie (Granulozyten <500/nl oder Leukozyten <1000/nl) bezeichnet [8]. Auch hier wird die Definition der Fiebergrenze regelmäßig diskutiert [4].

> **Cave**
>
> In der Literatur sind für FUO verschiedene Definitionen zu finden, die eine Dauer des Fiebers zwischen 7 und 21 Tagen voraussetzen.

Epidemiologie

- Fieber ist ein sehr häufiges Symptom im Kindesalter.
- FUO: Häufig ist die Ursache ein atypischer Verlauf einer Erkrankung [3], [6].
- Fieber in Neutropenie: 50% aller febrilen Episoden also FUO diagnostiziert [3]

Häufigkeit

- Das Infektionsrisiko während der Neutropenie ist abhängig von Dauer und Tiefe der Neutropenie [8].
- Fieber bei Säuglingen <3 Monaten: 1 von 10 Kindern mit invasiver bakterieller Infektion/ Sepsis; Cave: deutlich mehr (bis >50%) während des Pandemie-bedingten Rückgangs viraler Infektionen [1], [2], [7]
- FUO [3], [5], [6]:
  - ca. 50% Infektionen
  - ca. 10% autoimmune Erkrankungen
  - ca. 5% maligne Erkrankungen
  - 10% andere, z.B. Kawasaki-Syndrom, Medikamente
  - ca. 25% FUO

Altersgipfel

- abhängig von Ätiologie des Fiebers und Begleitumständen, z.B. Neutropenie, ambulant vs. nosokomiales Fieber

Geschlechtsverteilung

- abhängig von Ursache des Fiebers

Prädisponierende Faktoren

- Immunsuppression, z.B. Neutropenie, HIV
- Alter, z.B. Säuglinge <3 Monaten

Einteilung und Erscheinungsformen

- undulierendes Fieber: wellenförmiger Fieberverlauf, z.B. bei Brucellose, Hodgkin-Lymphom
- periodisches Fieber: Fieberschübe und freie Intervalle ähnlicher Dauer wechseln sich ab, z.B. bei Malaria
- biphasisches Fieber: zweigipfliger Fieberverlauf, z.B. bei Masern, Dengue
- rekurrierendes Fieber: wiederholt auftretende und regelmäßige Fieberschübe, z.B. bei Trypanosomiasis
- Kontinuafieber: kontinuierliches Fieber >38°C, z.B. bei Masern, Dengue

Symptomatik

Fieber in Neutropenie

- Klinik heterogen
- häufig abgeschwächte Immunreaktion (und Klinik)
- progredient/fulminanter Verlauf möglich mit Sepsis, septischem Schock, Multiorganversagen
- häufige Manifestationen: Pneumonie, Fremdmaterial-assoziierte Infektionen (ZVK = Zentralvenenkatheter!), Harnwegsinfektionen, gastrointestinale Infektionen (Durchwanderungssepsis)

Fieber bei Säuglingen <3 Monaten

- einmalig Fieber >38°C oder zweimalig (im Abstand von 30min) von >37,5°C
- Symptome, die auf eine Sepsis hindeuten, können sehr unspezifisch sein, u.a.:
  - Trinkverweigerung
  - schlapper Muskeltonus, Lethargie
  - blasse oder gräuliche Hautfarbe
  - Tachydyspnoe
  - schrilles Schreien, Unruhe, Berührungsempfindlichkeit
  - Eltern: „Mit unserem Kind stimmt etwas nicht.“

FUO

- Fieber >38,5°C über mindestens 8d
- teilweise keine anderen Symptome
- ggf. unspezifische, nicht richtungsweisende Symptome
- häufigste Organmanifestation: Atemwege → Sinusitis, Otitis, Mastoiditis, TBC (Tuberkulose), Fremdkörperaspiration

Diagnostik

Red Flags

- s. Tab. 40.1

Tab. 40.1 Red Flags bei Fieber.

Red Flags	Hinweis auf Notfall
arterielle Hypotonie	Sepsis, septischer Schock
Petechien	Sepsis, DIC
Alter <3 Monate	Sepsis
Fieber in Neutropenie (immer Notfallsituation)	Sepsis
Reizhustenattacke	Fremdkörperaspiration
Rückenschmerzen	Wirbelkörperosteomyelitis
Systolikum	Endokarditis
Risikoanamnese	HIV
B-Symptomatik	maligne Erkrankungen

DIC = disseminierte intravasale Koagulopathie, HIV = humanes Immundefizienzvirus.

Diagnostisches Vorgehen

- Das diagnostische Vorgehen bei fieberhaften Erkrankungen ist abhängig von Begleitsymptomen (klinischer Fokus) vom Alter des/der Patient*in (Säugling <3 Monaten) sowie von dessen/deren Risikoprofil (z.B. Fieber in Neutropenie).

Diagnostik bei Fieber in Neutropenie

- Blutkulturen peripher (Nutzen umstritten) und zentral aus allen Schenkeln des ZVK
- Labor: Differenzialblutbild und Entzündungsparameter: CRP (C-reaktives Protein), PCT (Prokalzitonin); Elektrolyte, Krea, Leberwerte, BGA (Blutgasanalyse)

- klinische Fokussuche: sorgfältige körperliche Untersuchung, je nach verdächtigem Fokus:
  - Lunge: Bronchoskopie mit BAL (bronchoalveoläre Lavage), ggf. Biopsie, Röntgen-Thorax, ggf. CT/MRT-Thorax
  - urogenital: Urinkultur und -status
  - Mukositis: Abstriche der Haut/Schleimhaut
  - gastrointestinaler Fokus: Stuhlprobe
  - Sonografie von Abdomen und Urogenitaltrakt
  - ZNS: cCT/cMRT, LP
  - augenärztliche Untersuchung (Candida)

> **Cave**
>
> Charakteristische klinische (Entzündungszeichen), laborchemische (CRP, PCT) und radiologische (pulmonale Infiltrate) Merkmale einer Infektion können bei Patient*innen mit FiN fehlen!
>
> Eine möglichst zeitnahe, empirische und intravenöse antibiotische Therapie ist obligat. Die Diagnostik darf die Einleitung der Therapie nicht verzögern.

Fieber bei Säuglingen <3 Monaten

- Blutentnahme mit BB (Blutbild), Entzündungswerten, Leber- und Nierenwerten, BGA (Laktat), Ammoniak (Differenzialdiagnose Stoffwechseldefekt), Gerinnung, Blutkultur
- Urinstatus und -kultur aus sauberem Katheter- oder Punktionsurin
- Liquor: Status, Kultur, Reiberschema, ggf. Herpes-PCR (Polymerasekettenreaktion) und PCR auf andere Viren, z.B. Enteroviren
- Multiplex-PCR aus Nasopharyngealsekret
- PCR auf Enteroviren aus dem Stuhl
- Röntgen-Thorax, Echokardiografie erwägen
- umgehender Therapiebeginn mit Ampicillin + Cefotaxim + Aminoglykosid (Aciclovir erwägen)
  - bei V.a. Meningitis Ampicillin und Cefotaxim in Meningitisdosis
  - Ampicillin i.v.: 150–200 (300)mg/kg KG in 3 ED (Meningitisdosis)
  - Cefotaxim i.v.: 100 (200)mg/kg KG in 3 ED (Meningitisdosis)

Anamnese

FiN

- Fokusanamnese: Beschwerden (Husten, Dyspnoe), Verletzungen der Haut oder Juckreiz, etc.

FUO

- Vorerkrankungen, Operationen
- Fiebertyp
- B-Symptome
- Auffälligkeiten der Haut?
- Infekthäufung
- Familienanamnese
- Entwicklung
- Reiseanamnese, Tierkontakt (u.a. Zecken und Insektenstiche)
- Medikamente (Drogen)
- Auffälligkeiten von Verhalten, Wesensveränderung

Fieber bei Säuglingen <3 Monaten

- Risikoanamnese: Schwangerschaftsverlauf, GBS-Status der Mutter, Umgebungsinfekte, floride Herpesinfektionen in der Umgebung?
- Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft (Feindiagnostik?): Vitium?
- Familienanamnese: Stoffwechseldefekte

Körperliche Untersuchung

FiN

- Vitalparameter: Herzfrequenz, SaO_2, Blutdruck, Temperatur
- Fokussuche:
  - Lunge: Pneumoniezeichen? Zeichen einer Tachydyspnoe?
  - urogenital: Nierenklopfschmerz?
  - Haut: Inspektion des gesamten Integuments inkl. Anogenitalregion: Hautdefekte? Eintrittspforten? Effloreszenzen (Pilze, Bakterien)
  - Mukositis: Inspektion der Schleimhäute und Mundhöhle
  - gastrointestinaler Fokus: abdominelle Schmerzen
  - HNO: Tonsillitis, Otitis u.a.
  - Kathetereintritt untersuchen: Rötung? Schmerz? Schwellung?

FUO

- Perzentilenknick
- Auffälligkeiten der Haut: Exantheme, Erythema nodosum
- Stomatitis
- Hepatosplenomegalie, LK-Schwellungen
- Uveitis, Konjunktivitis
- Arthritis
- Knochenschmerzen
- Herzgeräusch
- neurologische Auffälligkeiten
- pulmonale/respiratorische Symptome
- Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

Fieber bei Säuglingen <3 Monaten

- Sepsiszeichen:
  - Tachydyspnoe mit inter- oder subkostalen Einziehungen, Nasenflügeln
  - verlängerte Rekapillarisierungszeit, Tachykardie, arterielle Hypotonie
  - Berührungsempfindlichkeit, schrilles Schreien, vorgewölbte/gespannte Fontanelle
  - schlapper Muskeltonus, Lethargie
  - blasse oder gräuliche Hautfarbe
  - Eltern befragen nach Eindruck, den sie von ihrem Kinde haben!
  - Auskultation: Systolikum (an Vitium und Endokarditis denken)

Labor

FiN

- Labor: Differenzialblutbild
- Entzündungsparameter: CRP, PCT

- Elektrolyte, Krea, Leberwerte, BGA

FUO

- Labor: Differenzialblutbild
- Entzündungsparameter: CRP, PCT, BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit)
- Elektrolyte, Krea, Harnstoff, Harnsäure, Leberwerte, Protein, Immunglobuline, ANA (antinukleärer Antikörper), Rheumafaktor, BGA, Gerinnung
- Urin: Status und ggf. Kultur
- okkultes Blut im Stuhl

Mikrobiologie

FiN

- Blutkulturen peripher (Nutzen umstritten) und zentral aus allen Schenkeln des ZVK
- übrige mikrobiologische Diagnostik je nach klinischem Fokus: Urinkultur, Liquorkultur, Abstriche

FUO

- Kulturen: Blut, Urin, Liquor, Stuhl, Haut und Schleimhautabstriche
- Tuberkulin-Hauttest, Interferon-Gamma-Release-Assay
- ggf. spezielle Diagnostik [3]:
  - onkologisch:
    - Katecholaminmetabolite im Urin
    - α1-Fetoprotein
    - β-HCG (humanes Choriongonadotropin)
    - Knochenmarkspunktion
    - Stanzbiopsie
  - Autoimmunerkrankungen: ANA, ENA (extrahierbares nukleäres Antigen), ANCA (antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper), S-100-Proteine
  - immunologische Erkrankungen:
    - Lymphozytenmarker
    - Ig-Subtypen
    - Blutgruppen-Isoagglutinine
    - spezifische Antikörper (Tetanus, Pneumokokken)
    - Granulozytenfunktion
  - mikrobiologische Diagnostik:
    - Serologien: CMV, EBV, Hepatitisviren, HIV, Parvovirus B19
    - Bakterien: Bartonelle henselae, Borrelien, Brucellen, Campylobacter, Chlamydien, Coxiellen, Ehrlichia spp., Francisella spp., Legionellen, Leptospirellen, Mykobakterien, Rickettsien, Salmonellen, Spirillium minus, Tropheryma whipplei, Yersinien
    - Protozoen: Leishmanien, Plasmodien, Toxoplasmen, Trypanosoma
    - Pilze: Aspergillen, Candida, Histoplasma, Cryptococcus spp.
  - chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED):
    - Calprotectin im Stuhl
    - ÖGD
  - Vaskulitiden:
    - Doppler-Sonografie von Aorta und Karotiden

        - MRT mit KM
        - PET; SPECT
        - Augenarzt
        - ggf. Biopsie
    - Sarkoidose:
        - ACE
        - löslicher IL-2-Rezeptor
        - Lavage, Biopsie
    - Thyreoiditis: TSH, freies T4, Schilddrüsenantikörper
    - autoinflammatorische Fiebersyndrome:
        - Ig-D
        - Mevalonatkinase-Enzymaktivität
        - Mevalonsäure im Urin
        - molekulargenetische Untersuchungen

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- FUO: Sonografie Abdomen, Pleura, Gelenke, Lymphknoten
- Säuglinge: Schädelsonografie → Meningitiszeichen

Echokardiografie

- bei V.a./zum Ausschluss einer Endokarditis

Röntgen

- Thorax: Infiltrate, Pleuraergüsse
- Nasennebenhöhlen

CT

- pathologische Veränderungen der Lunge: High-Resolution-CT
- Frage: Mastoiditis?

MRT

- ggf. hilfreich bei Fokussuche eines FUO:
    - Abszesse (zerebral, Niere)
    - ZNS-Infektionen
    - pulmonale Infektionen
    - Mastoiditis

Szintigrafie

- ggf. hilfreich bei Fokussuche eines FUO (Osteomyelitishilfe)

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Knochenmarkdiagnostik

- bei V.a. Leukämie oder ggf. bei Lymphom

Liquordiagnostik

- bei V.a. Meningitis:
    - viral: klarer Liquor, milde Leuko-/Lymphozytose, Eiweiß, Laktat und Glukose normal oder gering erhöht

- bakteriell: trüber Liquor, massive Leuko-/Lymphozytose, Eiweiß erhöht, Laktat erhöht, Glukose vermindert

Differenzialdiagnosen

- Übersicht s. Tab. 40.2
- andere Differenzialdiagnosen:
  - Infektionen: Brucellose, Leishmanien, Mykobakterien, Salmonellen, EBV, Bartonellen, Rickettsien, Plasmodien
  - Autoimmunerkrankungen: Vaskulitis, rheumatisches Fieber
  - Malignome: zerebrale Tumoren, andere solide Tumoren
  - seltenere: CED, artifizielles Fieber, Immundefekte, hämophagozytisches Syndrom, Medikamente

Tab. 40.2 Differenzialdiagnosen von Fieber unklarer Genese [3].

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
Infektionen			
Infektionen der Atemwege	häufig	Hörstörungen, Kopfschmerzen (Sinusitis), retroaurikuläre Schwellung, respiratorische Symptome Röntgen-Thorax: Infiltrate, Pleuraerguss, retikuläre oder peribronchiale Zeichnungsvermehrung	Erregernachweis z.B. durch Multiplex-PCR aus Nasopharyngealsekret oder Stuhl; Infiltrat im Röntgenbild, ggf. MRT von Kopf und Lunge
Harnwegsinfektionen	häufig	dysurische Beschwerden, Bauch-/Rückenschmerzen Sonografie Urogenitaltrakt: vergrößerte Nieren, unscharfe Mark-Nieren-Grenze, renale Abszesse	auffälliger Urinstatus, z.B. Leukozyturie (können fehlen!), Keimnachweis per Urinkultur Sonografie Urogenitaltrakt: renale Abszesse
Abszesse	gelegentlich	zwischenzeitliche Besserung unter antibiotischer Therapie Labor: erhöhte Entzündungsparameter (CRP) und Leukozytose im BB	Abszessdarstellung per Sonografie oder MRT
Sepsis	gelegentlich	Vigilanzminderung, arterielle Hypotonie, Tachydyspnoe	Erregernachweis per Blutkultur, Urinkultur, Liquorkultur, altersentsprechende Sepsisdefinitionen
Osteomyelitis	gelegentlich	ggf. variable, milde, diffus-dumpfe Schmerzen in betroffener Region; Überwärmung, Druckschmerz, Schwellung, Rötung, Schonhaltung Labor: erhöhtes CRP und BSG	Erregernachweis per Blutkultur Sonografie: Erosionen der Kortikalis, Abszess Röntgen: Destruktion, Sklerosierung MRT: Knochenmarksödem, KM-Aufnahme Skelettszintigrafie
Endokarditis	gelegentlich	Kardiale Vorerkrankung, Systolikum, Leistungsknick, Schwäche, Tachykardie; extrakardiale Manifestationen durch Mikroembolien	Echokardiografie: Vegetationen an Herzklappen; Erregernachweis in Blutkulturen
ZNS-Infektionen	gelegentlich	Vigilanzminderung/Wesensveränderung, Kopfschmerzen, fokal neurologisches Defizit, ggf. Meningitiszeichen	Liquorstatus; cMRT
Autoimmunerkrankungen			
juvenile idiopathische Arthritis (JIA)	häufig	Oligoarthritis, häufig Kniegelenk, Uveitis anterior, Morgensteifigkeit, Schonhaltung, Leistungsknick	klinische Diagnose

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/ zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
		Labor: CRP, BSG, ANA, Rheumafaktor, HLA-B27	
Lupus erythematodes	gelegentlich	Müdigkeit, Gewichtsverlust, Arthralgien, Myalgien, Fotosensitivität, Schmetterlingserythem; erhöhter ANA-Titer, erhöhte BSG bei normalem CRP, Anämie	ACR/EULAR-Kriterien
Malignome			
Leukämie		B-Symptomatik, Schwäche, Blässe, Knochenschmerzen, Petechien Sonografie: Hepatosplenomegalie Labor: Leukopenie oder -zytose, Thrombopenie, Anämie, LDH und Harnsäure erhöht	Knochenmarkspunktion: ALL: >25% Blasten, AML: >20% Blasten Immunphänotypisierung, Zytogenetik, FISH, Molekulargenetik
Lymphome		B-Symptomatik, LK-Schwellungen, Splenomegalie, Anämie, Blutungen, Infekthäufung	Biopsien (LK, Knochenmark, oder andere Gewebe): Histologie und Zytologie Immunhistochemie: CD20+ (B-Zell-Lymphome) CD3+ (T-Zell-Lymphome)
andere			
Kawasaki-Syndrom	selten	zervikale LK-Schwellung, Stomatitis (Lacklippen, Himbeerzunge), Konjunktivitis, Extremitätenbeteiligung, Exanthem Labor: BSG und CRP erhöht	klinische Diagnose

Literatur

Quellenangaben

- [1] Byington CL, Enriquez FR, Hoff C et al. Serious Bacterial Infections in Febrile Infants 1 to 90 Days Old With and Without Viral Infections. Pediatrics 2004; 113: 1662–1666
- [2] Fortmann I, Dammann MT, Siller B et al. Infants Younger Than 90 Days Admitted for Late-Onset Sepsis Display a Reduced Abundance of Regulatory T Cells. Front Immunol 2021; 12: 666447
- [3] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018
- [4] Koenig C, Bodmer N, Agyeman PKA et al. 39·0°C versus 38·5°C ear temperature as fever limit in children with neutropenia undergoing chemotherapy for cancer: a multicentre, cluster-randomised, multiple-crossover, non-inferiority trial. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 495–502
- [5] Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Fever of unknown origin. Clin Med 2015; 15: 280–284
- [6] Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016; 30: 789–801
- [7] Powell EC, Mahajan PV, Roosevelt G et al. Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Epidemiology of Bacteremia in Febrile Infants Aged 60 Days and Younger. Ann Emerg Med 2018; 71: 211–216
- [8] Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. Infection 2020; 48: 607–618

Quelle:

Fortmann M, Humberg A, Härtel C, Spielberger B, Kobbe R, Pagel J. Infektiologie. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1ZX2AQRS